

**СИМОНОВ РОМАН ОЛЕГОВИЧ**

**ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ (ЭНТЕРОБИОЗА, АСКАРИДОЗА) НА  
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА ПРИ  
СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ПРИМЕРЕ  
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

**3.1.22. Инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Валишин Дамир Асхатович** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Токмалаев Анатолий Карпович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет Дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института

**Кравченко Алексей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора, ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 на базе ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте

[https://bashgmu.ru/science\\_and\\_innovation/dissertatsionnyy-sovet/d-208-006-07/?ELEMENT\\_ID=73616](https://bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyy-sovet/d-208-006-07/?ELEMENT_ID=73616)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Хасанова Гузэль Миргасимовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Глобальная эпидемия ВИЧ-инфекции определена как основная мировая проблема среди инфекционных болезней, которая охватила к 21 веку все страны мира. Борьба с ВИЧ-инфекцией на сегодняшний день является одним из приоритетных направлений в деятельности учреждений здравоохранения различных стран и развитии мировой медицинской науки в связи с быстрым ростом и распространением инфекции, не знавшей аналогов в изучении инфекционных болезней (Яковлев А.А. и соавт., 2010; Аглиуллина С.Т. и соавт., 2018; Покровский В.В., 2018).

В Российской Федерации (РФ) эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции остается напряженной, продолжается распространение вируса иммунодефицита человека среди населения и увеличение кумулятивного числа инфицированных больных (Покровский В.В., 2018). По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом на данный момент в России насчитывается более 1,4 млн. человек, живущих с ВИЧ-инфекцией. Доля новых случаев инфицирования за 2018 год составила 85,5, в 2019 году – 64,5, в 2020 году – 168,2 случаев на 100 тысяч населения.

Заболеваемость по ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан (РБ), как и в РФ, продолжает устойчиво увеличиваться. По данным ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ Республики Башкортостан на 01.12.2019 лабораторно выявлено 65,8 тысяч ВИЧ-инфицированных. Из них 23,4 тысячи человек состоят на диспансерном учете. Более половины смертей у ВИЧ-инфицированных приходится на присоединившиеся сопутствующие и оппортунистические заболевания, среди которых отмечено значительное увеличение числа бактериальных, вирусных, грибковых инфекций и гельминтозов (Сирица А.В. и соавт., 2017; Розенберг В.Я. и соавт., 2018; Беляков Н.А. и соавт., 2019). В последние годы среди сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции все чаще обращают внимание на гельминтозы (Luft V.J. et al., 2011; Modjarrad K., 2015; Walson J. et al., 2013; Furch V.D. et al., 2020). Они оказывают значительное негативное влияние на организм человека и имеют очень широкое распространение среди всех слоев населения (Шрайнер Е.В., 2013; Бобак О.Я., 2015; Токмалаев А.К., 2017).

При гельминтозах у ВИЧ-инфицированных наблюдается быстрое снижение количества CD4+, CD8+ клеток (Walson J. et al., 2013). При этом, по данным ряда авторов, повышается экспрессия Т-лимфоцитами и моноцитами ко-рецепторов ВИЧ хемокина, сопровождающаяся подавлением противовирусной активности Т-хелпера (Носик М.Н. и соавт., 2017; Kawamura T. et al., 2005; Claiborne D.T. et al., 2015) на фоне эозинофилии, увеличения уровня IgG и иммуносупрессивных цитокинов. Некоторые авторы отмечают, что ВИЧ-инфекция, отягощенная гельминтозами, протекает более тяжело и непредсказуемо (Морозова Е.А. и соавт., 2018; Luft V.J., 2011), однако убедительной доказательной базы влияния гельминтозов на сочетанное течение и прогрессирование ВИЧ-инфекции пока нет. Крайне малочисленны данные о влиянии гельминтозов на клиническое течение ВИЧ-инфекции у пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии (АРТ) (Furch V.D. et al., 2020).

Указанное свидетельствует об актуальности проблемы и необходимости дальнейшего изучения влияния гельминтозов при сочетанной ВИЧ-инфекции и их влияния на иммунный статус ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на АРТ и без нее, разработки нового алгоритма диагностики и лечения сочетанных гельминтозов и ВИЧ-

инфекции для улучшения состояния здоровья пациентов, что и послужило целью настоящего исследования.

**Степень разработанности темы исследования.** В литературе приведены исследования ряда авторов, свидетельствующие о влиянии гельминтозов на течение многих соматических и хронических заболеваний, сопровождающихся снижением иммунитета, как при ВИЧ-инфекции (Шеломов А.С. и соавт., 2016; Токмалаев А.К., 2017). В последние годы в литературе поднимается проблема сочетания ВИЧ-инфекции и гельминтозов на ее клинических стадиях. Во многих странах, где имеет значительное распространение ВИЧ-инфекция, спектр гельминтозов весьма широк и включает такие гельминты как шистосомоз, онхоцеркоз, трихинеллез и другие. Лаврентьева Н.Н. (2010) и Морозова Е.А. и соавт. (2018) ссылаются на работы по широкому распространению шистосомоза, онхоцеркоза, трихинеллеза, лимфатического филяриоза, аскаридоза среди ВИЧ-инфицированных в странах Африки. У лиц, зараженных ВИЧ и гельминтозами, отмечался очень низкий биохимический уровень микроэлементов, а также углеводов, белков, витаминов, что негативно сказывалось на состоянии клеточного и гуморального иммунитета (Ndungu T., 2010). Есть данные некоторых исследований по ВИЧ-инфекции в регионах Африки, показывающие, что ВИЧ-инфекция и гельминтозы могут быть связаны с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ и состоянием подавленного иммунитета (Rujenil N., Morana D., 2009; Walson J. et al., 2013). В последние годы появилось несколько исследований в Руанде, Танзании, Северной Африке по шистосомозам в сочетании с ВИЧ-инфекцией и другими патологиями (Rujenil N. et al., 2009, Furch V.D. et al., 2020), где показана роль шистосом в увеличении риска заражением ВИЧ и активировании иммунитета. Проводимые исследования в Уганде среди ВИЧ-инфицированного населения с рядом кишечных паразитозов, таких как аскаридоз, анкилостомоз, трихоцефалез, некатороз, стронгилоидоз, показали высокую пораженность среди ВИЧ-инфицированного контингента при низком уровне фенотипа CD4+ клеток (Ndungu T., 2010). В числе наиболее распространенных кишечных гельминтов среди взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в ЮАР оказалась *Ascarida lumbricoides* – 42,1%. Показано, что наибольшая зараженность кишечными гельминтами всех видов наблюдалась среди ВИЧ-инфицированных в стадии наибольшего снижения иммунитета (Luf V.J., 2011; Phonglux K. et al., 2013). В отечественной литературе есть исследования по сочетанному течению с ВИЧ-инфекцией токсоплазмоза, единичные – висцерального лейшманиоза, токсокароза, описторхоза, но работ по ко-инфекции с гельминтозами крайне мало и они противоречивы. В связи с этим представляется актуальным исследование влияния гельминтозов на примере энтеробиоза и аскаридоза при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией на некоторые показатели иммунитета.

**Цель исследования** – определить клинико-патогенетическое значение влияния гельминтозов (энтеробиоза, аскаридоза) на некоторые показатели иммунитета пациентов при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией в III субклинической стадии, учитывая принципы АРТ и дегельминтизации.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать распространенность гельминтозов среди ВИЧ-инфицированного контингента.
2. Изучить клинические проявления диагностированных гельминтозов (аскаридоза, энтеробиоза) у пациентов с ВИЧ-инфекцией в III субклинической стадии.

3. Установить особенности иммунной реактивности, в том числе диагностическую значимость эозинофилии и гипериммуноглобулинемии у ВИЧ-инфицированных пациентов в сочетании с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз).

4. Изучить динамику Т-клеточного звена иммунитета при сочетанном течении ВИЧ-инфекции и гельминтозов (аскаридоз, энтеробиоз).

5. Оценить влияние дегельминтизации на динамику Т-клеточного иммунного статуса при сочетанном течении гельминтозов (аскаридоз, энтеробиоз) с ВИЧ-инфекцией на фоне проводимой АРТ.

**Научная новизна работы.** Впервые показано клинко-патогенетическое значение и влияние гельминтозов (на примере аскаридоза, энтеробиоза) при сочетании с ВИЧ-инфекцией и их усугубляющего действия на некоторые показатели гуморального (эозинофилия, иммуноглобулинемия) и клеточного (субпопуляции CD3+; CD4+; CD8+ Т-лимфоцитов) иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии и без нее на фоне дегельминтизации.

**Практическая значимость работы.** Результаты диссертационной работы позволяют:

- для теоретической значимости – учитывать клинко-патогенетические особенности влияния гельминтозов (аскаридоза, энтеробиоза) на иммунный статус пациентов при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией при АРТ и без нее
- находить применение данным статистического анализа выявляемости гельминтозов (аскаридоза, энтеробиоза) у ВИЧ-инфицированного контингента по РБ при разработке отчетности заболеваемости населения в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний;
- применять в клинической практике разработанный алгоритм диагностики и лечения сочетанной паразитарной патологии и ВИЧ-инфекции, в котором при выявлении эозинофилии и иммуноглобулинемии обязательно обследование пациента на гельминтозы с целью проведения дифференциальной диагностики аллергических состояний и гельминтозов для достижения наиболее качественной и длительной ремиссии;
- учитывая полученные результаты исследования дегельминтизации при сочетанных гельминтозах и ВИЧ-инфекции, рекомендовать антигельминтную терапию на фоне АРТ, как улучшающую прогнозируемые результаты и продляющую ремиссию при ВИЧ-инфекции.

#### **Методология и методы исследования**

Методологическая база исследования включает общенаучные (анализ, синтез и индукция), частные научные (описание, измерение, сравнение) и диалектический методы. В диссертационной работе использован системный подход, основанный на доказательной базе, применяемой в медицине. Составленный план выполнения этапов работ согласуется с целями и задачами данного исследования, с использованием клинических, лабораторных, иммунологических, клинко-статистических методов. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов, метод дисперсионного анализа с повторными изменениями данных с применением программных пакетов статистического анализа Microsoft Excel 7,0 "Медстатистика" и версия 3.4.2.2017 R. Foundation for Statistical Computing, Austria.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. По мере распространения ВИЧ-инфекции все чаще диагностируется сочетание ВИЧ-инфекции с гельминтозами. У ВИЧ-инфицированных пациентов по Республике

Башкортостан регистрируются широко распространенные гельминтозы – энтеробиоз и аскаридоз (2017-2019 гг. – энтеробиоз 62-68%, аскаридоз – 28-39% среди всех выявленных гельминтозов).

2. Выявлены изменения некоторых показателей иммунитета у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами – количества эозинофилов и иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG и IgE, образующихся при иммунном ответе к гельминтам. Их количественные характеристики могут служить дополнительным диагностическим критерием для постановки диагноза "гельминтоз" у ВИЧ-инфицированных пациентов.

3. Установлено, что клиническая картина энтеробиоза и аскаридоза в кишечной стадии у ВИЧ-инфицированных характеризуется острым течением и более выраженными аллергическими проявлениями в сравнении с пациентами с данными видами гельминтозов без ВИЧ-инфекции.

4. Показаны особенности иммунной реактивности у ВИЧ-инфицированных пациентов в сочетании с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз), что позволяет при наличии выраженной эозинофилии предложить алгоритм клинико-лабораторного обследования ВИЧ-инфицированных пациентов на наличие гельминтозов.

5. При проведении дегельминтизации у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) показано стойкое повышение и стабилизация Т-клеточного звена иммунитета. Применение дегельминтизации на фоне АРТ при ВИЧ-инфекции в сочетании с гельминтозами приводит к более быстрому и качественному восстановлению иммунного статуса.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием в качестве теоретической и методологической базы диссертации фундаментальные исследования отечественных и зарубежных авторов по клинике и иммунологии гельминтозов и ВИЧ-инфекции, необходимым объемом наблюдений, применением современных клинико-лабораторных и статистических методов исследования, адекватных поставленным задачам. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на медицинских форумах: «Неделя здравоохранения в Республике Башкортостан» (Уфа, 2016), II международном конгрессе помогающих профессий (Уфа, 2017), межрегиональном форум «Медицина, доступная каждому» (Челябинск, 2018), международной научно-практической конференции «Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и систематических заболеваний» (Уфа, 2018), XIII международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2018), VII Байкальском форуме противодействия ВИЧ-инфекции (Иркутск, 2019), IV Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции, посвященном 30-летию САБ Центра СПИД (Санкт-Петербург, 2019), Евразийском конгрессе по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Уфа, 2019), XII Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2020).

Работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Проблемы инфектологии» и кафедр инфекционных болезней с курсом ИДПО, фундаментальной и прикладной микробиологии, эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Данные, полученные в результате проведенных исследований, дополняют базу знаний об особенностях клинического течения гельминтозов при ВИЧ-инфекции, диагностической значимости эозинофилии и гипериммуноглобулинемии при них, характеристики некоторых показателей иммунного статуса при гельминтозах (энтеробиоз, аскаридоз) у ВИЧ-инфицированных пациентов и позволяют использовать в

клинической практике разработанный диагностический алгоритм гельминтозов при сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в декабре 2015 года.

**Личный вклад автора.** Автором проведен углубленный анализ литературы по теме диссертации, тщательный отбор пациентов в группы исследования, заполнение карт с историями болезни и лабораторными данными, лечение и обследование ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами, анализ клинического течения ВИЧ-инфекции при гельминтозах (энтеробиоз, аскаридоз) и иммунного статуса у данных пациентов, проведен статистический анализ полученных данных и оформление текста научно-исследовательской работы.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты данной работы внедрены в практическую деятельность в ГБУЗ Республиканского Центра по борьбе со СПИДом и Инфекционными заболеваниями Минздрава России и в межрайонных филиалах г.Сибай, г.Белорецк, г.Кумертау и используются при чтении лекций, проведении практических занятий студентам и курсантам на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности инфекционные болезни.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 5 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 147 отечественных и 105 зарубежных источников, 14 страниц приложения. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 48 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследования стали ВИЧ-инфицированные пациенты разных возрастных групп, находящиеся на АРТ и без нее в субклинической стадии III без сопутствующих заболеваний (Российская клиническая классификация, 2006), состоящие на учете в РЦПБ со СПИДом и ИЗ в течение одного года с клиническими признаками гельминтозов, подтвержденными лабораторными методами. Пациенты находились на диспансерном наблюдении в ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» РБ. Наблюдение за данными пациентами проводилось в 2015-2017 гг. За этот период было осмотрено 2500 ВИЧ-инфицированных пациентов. Для исключения туберкулезной инфекции ВИЧ-инфицированным пациентам проводилась флюорография. Для исключения ЦМВ и герпетической инфекции в рамках планового обследования проводился количественный ПЦР. Для чистоты исследования были исключены лица с хроническими соматическими и онкозаболеваниями, беременные женщины. Было отобрано 987 ВИЧ-инфицированных пациентов с клиническими признаками возможных гельминтозов. В рамках обследования у 200 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 30 пациентов без ВИЧ-инфекции (контроль), отобранных в данное исследование, лабораторно подтверждено наличие гельминтозов (энтеробиоз, аскаридоз) в кишечной стадии. 29 человек без ВИЧ-инфекции с гельминтами отобраны в контрольную

группу. При клиническом обследовании у 109 пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) наблюдались различные аллергические проявления.

Обследование пациентов проводилось в соответствии с российскими стандартами «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» (Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации № 758 от 09.11.2012 г. и № 1511н от 24.12.2012 г.). Создана электронная база данных и произведено обезличивание пациентов в обработке результатов при помощи Microsoft Excel.

Пациентам, взятым в исследование, проводилась одна лекарственная терапия по утвержденной схеме лечения ВИЧ-инфекции: Ламивудин/Зидовудин (150/300 мг) и Эфавиренз (600 мг), начало терапии – 2015 год. Дегельминтизация проводилась препаратом Альбендазол (400 мг) 400 мг 1 раз в сутки за 1 час до еды, курс 3 дня.

Критерии включения пациентов в исследование: первично выявленные и находящиеся на диспансерном учете ВИЧ-инфицированные пациенты с диагнозом ВИЧ-инфекция субклиническая III стадия, находящиеся на АРТ или без нее. Гендерно-возрастная группа: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет (87% приходилось на молодой возраст до 40 лет, распределение по полу проводилось в равных пропорциях). Уровень РНК ВИЧ (вирусной нагрузки): до 20 000 копий/л – при динамическом наблюдении и менее 50 копий/л – в группах, получающих АРТ.

Критерии исключения больных из исследования: наличие тяжелой сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, ЖКТ; хронические вирусные гепатиты В и С; сахарный диабет I и II типа; пациенты с ВИЧ инфекцией в I, II, IV Б, В стадиях; онкологическая патология в II-IV стадиях; с системными заболеваниями крови и эндокринной системы; беременность у женщин.

Выборка лиц с подозрениями на гельминтозы проводилась с помощью клинико-лабораторных методов: общий анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови – определение иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG и IgE методом ИФА, определение субпопуляции CD3+; CD4+; CD8+ Т-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, РНК ВИЧ (уровень вирусной нагрузки), реакция иммунного блотинга.

Для специфического подтверждения наличия гельминтозов и их дифференциальной диагностики проводилась 3-х кратная постановка копроовоскопии (методы обогащения). Были использованы методы толстого мазка под целлофаном по Като и Миура, метод седиментации на аскаридоз, метод перианального соскоба по Торгушину для диагностики энтеробиоза и метод полимеразной цепной реакции на гельминты.

Формирование групп ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозом проводилось по результатам лабораторного обследования, распределялось на группы динамического наблюдения и дегельминтизации (Альбендазол 400 мг по схеме). Во всех группах исследования проводилась иммунограмма и оценивались показатели субпопуляции CD3+; CD4+; CD8+ лимфоцитов, иммуноглобулинов. Количественное распределение пациентов в сформированных группах отображено на рисунке 1. 200 ВИЧ-инфицированных пациентов с диагностированными гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) были распределены на 4 группы исследования по 50 человек, находящиеся на АРТ и без нее. Группа № 1 – ВИЧ-инфицированные пациенты без АРТ с гельминтозами, состоящие на динамическом наблюдении; группа № 2 – ВИЧ-инфицированные пациенты без АРТ с гельминтозами и проходящие дегельминтизацию. Группа № 3 – ВИЧ-инфицированные пациенты на АРТ с гельминтозами, состоящие на динамическом



наблюдении. Группа № 4 – ВИЧ-инфицированные пациенты на АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией. Две контрольные группы включали 29 человек ВИЧ-инфицированных без АРТ и глистной инвазии (№ 5) и 30 пациентов без ВИЧ статуса с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) (№ 6).



Рисунок 1 – Распределение пациентов в группах исследований

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Влияние гельминтозов (энтеробиоз, аскаридоз) на иммунный статус ВИЧ-инфицированных пациентов

По клинико-лабораторным данным среди обследованных 200 пациентов с ВИЧ-инфекцией и гельминтозами было выявлено два вида нематод: аскариды, острицы. В общей структуре выявляемости гельминтов среди ВИЧ-инфицированных острицы (*Enterobius ver.*) – энтеробиоз составляли 53,5% от общего числа обследованных, аскариды (*Ascaris Lumbricoides*) – аскаридоз – 46,5%. В контрольной группе № 6 с глистной инвазией без ВИЧ статуса были выделены те же виды гельминтов: острицы (*Enterobius ver.*) – 53,3%, аскариды (*Ascaris Lumbricoides*) – 46,7%. Заболеваемость энтеробиозом у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами и в контрольной группе № 6 пациентов без ВИЧ с гельминтозами не различалась ( $p=0,26$  и  $p=0,42$ ).

Таким образом, в общей структуре выявленных гельминтозов в группах ВИЧ-инфицированных лидирующие позиции занимали распространенные нематоды – острицы и аскариды, что совпадает с данными статистики среди обследованных лиц на гельминтозы по РБ и РФ за 2017-2019 гг. (энтеробиоз – 60-70% по регионам РФ, 62-68% по РБ, аскаридоз – 28,8-57,9% по регионам РФ, 28-39% по РБ) (Сергиев В.П., 2017; Давыдова И.В., 2017, Отчеты МЗ РБ 2017-2019 гг.) (Рисунок 2).

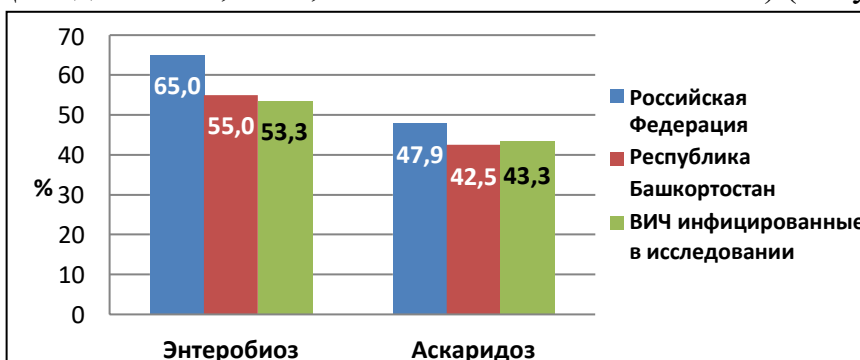


Рисунок 2 – Структура заболеваемости гельминтозами у населения РФ, РБ и среди ВИЧ-инфицированных пациентов по РБ  
энтеробиоз  $p=0,26$   
аскаридоз  $p=0,42$

При изучении клинических особенностей течения гельминтозов (энтеробиоза и аскаридоза) у ВИЧ-инфицированных, клинические проявления были схожи с

симптоматикой при данных паразитарных инвазиях, но клиника была более ярко выраженной с различными аллергическими проявлениями. Наблюдался большой полиморфизм синдромов и симптомов: астено-вегетативный (100%), интоксикационный (100%), диспепсический (100%), болевой-абдоминальный (93%), токсико-аллергический (54,5%), симптом – зуд в перианальной области (53,5%) и эозинофилия (88%) (Таблица 1).

**Таблица 1 – Клинические синдромы групп сравнения ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) и контрольных групп пациентов без ВИЧ-инфекции с гельминтозами и ВИЧ-инфицированных без гельминтозов**

Клинические синдромы	Группа ВИЧ инфицированные с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз), n=200	Контрольная группа №5 пациенты с ВИЧ без гельминтов, n=29	Контрольная группа № 6 пациенты без ВИЧ с гельминтозами, n=30
Астено-вегетативный	200 (100 %), p = 0,002	27 (93 %), p=0,03	23 (77 %)
Интоксикационный	200 (100 %), p= 0,0001	9 (31 %), p= 0,01	14 (46 %)
Диспепсический	200 (100 %), p= 0,006	4 (13 %), p=0,003	20 (69 %)
Болевой-абдоминальный	186 (93 %), p= 0,003	3 (10 %), p=0,003	20 (69%)
Токсико-аллергический	109 (54,5%), p= 0,007	9(31 %), p= 0,003	11 (38 %)
Зуд перианальной области	107 (53,5%), p=0,41	14 (48 %), p=0,20	17 (56 %)
Эозинофилия	176 (88 %), p=0,03	9 (31 %), p= 0,01	14 (46 %)

В нашей работе был проведен статистический анализ частоты встречаемости клинических синдромов в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз и аскаридоз) в подгруппах по нозологиям и контрольной группы № 6 в тех же подгруппах. Астено-вегетативный, диспепсический и интоксикационный синдромы в группе № 1 (ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении) встречались у всех пациентов в 100% случаев безотносительно к нозологии и носили сочетанный характер. Кроме того, при аскаридозе сочетанным с этими тремя синдромами ведущим синдромом являлся токсико-аллергический, а при энтеробиозе – симптом зуда в перианальной области.

В таблице 2 при сравнении частоты возникновения синдромов в разных группах при одной и той же нозологии было показано, что при энтеробиозе во всех четырех основных группах астено-вегетативный синдром проявлялся практически у всех (92% ÷ 100%) ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами и многократно чаще, чем в контрольной группе. Частота возникновения токсико-аллергического синдрома во всех четырех группах варьировала в пределах от 8% до 27% и значимо не различалась (p=0,08 ÷ p=0,26), а в контрольной группе таких случаев не было вообще. Диспепсический синдром в первой группе с энтеробиозом возникал у всех пациентов и значимо чаще, чем в трех других основных и контрольной группах с энтеробиозом (p=0,008 ÷ p<<0,0001). В группе № 2 и № 3 частота его возникновения оказалась практически одинаковой и в разы выше, чем в группе № 4 и в контроле, но эти различия были незначимыми (p=0,14 ÷ p=0,50). Аналогичные соотношения прослеживались при частоте встречаемости болевого-абдоминального синдрома, где в группе № 1 доля таких случаев была наиболее высока и статистически значимо выше, чем в группе № 3, № 4 и в контрольной группе № 6 (p=0,04 ÷ p<<0,0001), а в группе № 2 и № 3 выше, чем в группе № 4 и в контроле №6 (p=0,02 ÷ p<0,003), где между ними различие оказалось статистически незначимым (p=0,52).

Симптом зуда в перианальной области наблюдался у всех пациентов группы №1 и № 3 значимо чаще, чем у пациентов группы № 2 (p=0,02), №4 (p=0,005) и контрольной

группы с энтеробиозом ( $p=0,0008$ ). Интоксикационный синдром проявлялся у всех пациентов группы № 1 и у большинства пациентов группы № 3 (96%,  $p=0,31$ ) и значительно чаще, чем в группе № 2 и более значимо в группе № 4 ( $p=0,02$  и  $p=0,002$  соответственно) и в подгруппах с энтеробиозом значимо чаще, чем в контрольной группе. Частота проявления эозинофилии при энтеробиозе в группе № 1 и № 3 не превышала 38%, в группе № 2 и № 4 была не выше 33% и значимо не различалась ( $p=0,36 \div p=0,92$ ), также как в контрольной группе (37%) ( $p=0,36 \div p=0,92$ ) (Рисунок 3, 4).

**Таблица 2 – Клиническая характеристика групп сравнения ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом и контрольной группы с энтеробиозом**

Клинические синдромы	Группа 1, n=27	Группа 2, n=27	Группа 3, n=27	Группа 4, n=26	Контрольная группа 6, n=16
Астено-вегетативный	100%, $p=0,001$	93%, $p=0,005$	77%, $p=0,003$	92%, $p=0,001$	6%
Интоксикационный	100%, $p=0,001$	81%, $p=0,005$	96%, $p=0,002$	71%, $p=0,009$	19%
Диспепсический	100%, $p=0,008$	73%, $p=0,14$	73%, $p=0,14$	39%, $p=0,50$	50%
Болевой-абдоминальный	96%, $p=0,004$	76%, $p=0,002$	69%, $p=0,001$	29%, $p=0,52$	19,2%
Токсико-аллергический	18,5%	17%	27%	14%	0%
Зуд в перианальной обл.	100%, $p=0,0004$	77%, $p=0,17$	100%, $p=0,005$	71%, $p=0,34$	56%
Эозинофилия	38%, $p=0,24$	33%, $p=0,34$	23%, $p=0,23$	22%, $p=0,40$	37%

Как показано в таблице 3, при аскаридозе астено-вегетативный синдром проявлялся практически у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (92% ÷ 100%), выражено в первых трех группах (№ 1-3). Однако в контрольной группе № 6 частота возникновения данного синдрома оказалась в 13 раз выше, чем при энтеробиозе (76%) и практически совпадала с таковой в основной группе № 4. Значимо чаще ( $p=0,02$ ), чем в контрольной группе, данный синдром возникал только в основных группах с аскаридозом № 1, № 3. Частота возникновения токсико-аллергического синдрома при аскаридозе, в отличие от подгрупп с энтеробиозом, оказалась многократно выше в основных группах, чем в контрольной группе № 6 (92%-100% против 8%-27%) и статистически значима ( $p=0,0007$  и  $p=0,0001$ ). Диспепсический синдром при аскаридозе проявлялся у всех пациентов групп № 1 и № 3 и у основной массы (79% и 81%) пациентов групп № 2 и № 4, при этом данный синдром в группе № 1 и № 3 был значимо выше ( $p=0,03$ ), чем в группе № 2 и № 4, значительно повышен в подгруппах с аскаридозом по сравнению с контролем ( $p=0,03$  и  $p=0,006$ ). Болевой-абдоминальный синдром во всех группах с аскаридозом напротив встречался значительно реже, чем при энтеробиозе (50% ÷ 65% против 69% ÷ 93%), но различия оказались значимыми ( $p=0,01$  и  $p=0,03$ ), при этом в группах № 1, № 2, № 3 по сравнению контрольной группой № 6 они оказались незначимыми ( $p=0,09 \div 0,79$ ).

**Таблица 3 – Клиническая характеристика групп сравнения ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом и контрольной группы с аскаридозом**

Клинические синдромы	Группа 1, n=23	Группа 2, n=24	Группа 3, n=23	Группа 4, n=23	Контрольная группа 6, n=14
Астено-вегетативный	100%, $p=0,0001$	92%, $p=0,0005$	100%, $p=0,0003$	77%, $p=0,01$	77%
Интоксикационный	100%, $p=0,0001$	87%, $p=0,009$	95%, $p=0,0004$	86%, $p=0,002$	46%
Диспепсический	100%, $p=0,008$	79%, $p=0,14$	100%, $p=0,005$	82%, $p=0,04$	69%
Болевой-абдоминальный	65%, $p=0,004$	42%, $p=0,002$	50%, $p=0,24$	27%, $p=0,04$	69%
Токсико-аллергический	100%, $p=0,0001$	92%, $p=0,0007$	100%, $p=0,0001$	98%, $p=0,0003$	38%
Зуд в перианальной обл.	0%	0%	0%	0%	0%
Эозинофилия	50%, $p=0,28$	39%, $p=0,46$	32%, $p=0,32$	29%, $p=0,28$	46%

Симптом зуда в перианальной области встречался только в подгруппах с энтеробиозом, как в основных, так и в контрольной группах. Соотношение частоты

проявления интоксикационного синдрома в подгруппах с аскаридозом было схоже в подгруппах с энтеробиозом – в основных группах было значимо выше ( $p=0,02 \div p=0,0003$ ), чем в контрольной группе, при отсутствии значимых различий между группами ( $p=0,06 \div 0,34$ ). Эозинофилия в группах с аскаридозом проявлялась в 50% случаев, наиболее сильно в группе № 1, в пределах 32-39% в группах № 2 и № 3, 29% – в группе № 4, значимых различий между группами № 2, № 3 и № 4 с аскаридозом не наблюдалось ( $p=0,30 \div p=0,46$ ), так и между группой № 1 и контролем № 6 ( $p=0,28 \div 0,85$ ).

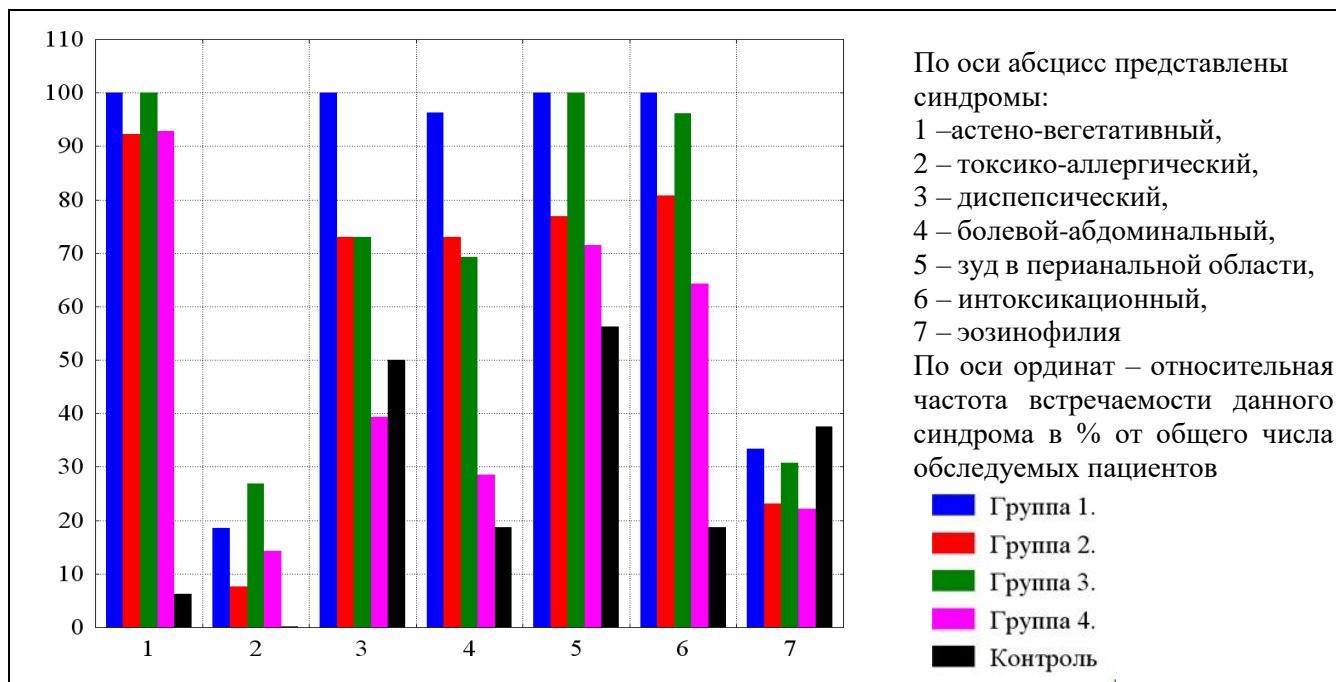


Рисунок 3 – Относительная частота встречаемости различных вариантов синдромов в четырех основных и контрольной группе при развитии энтеробиоза

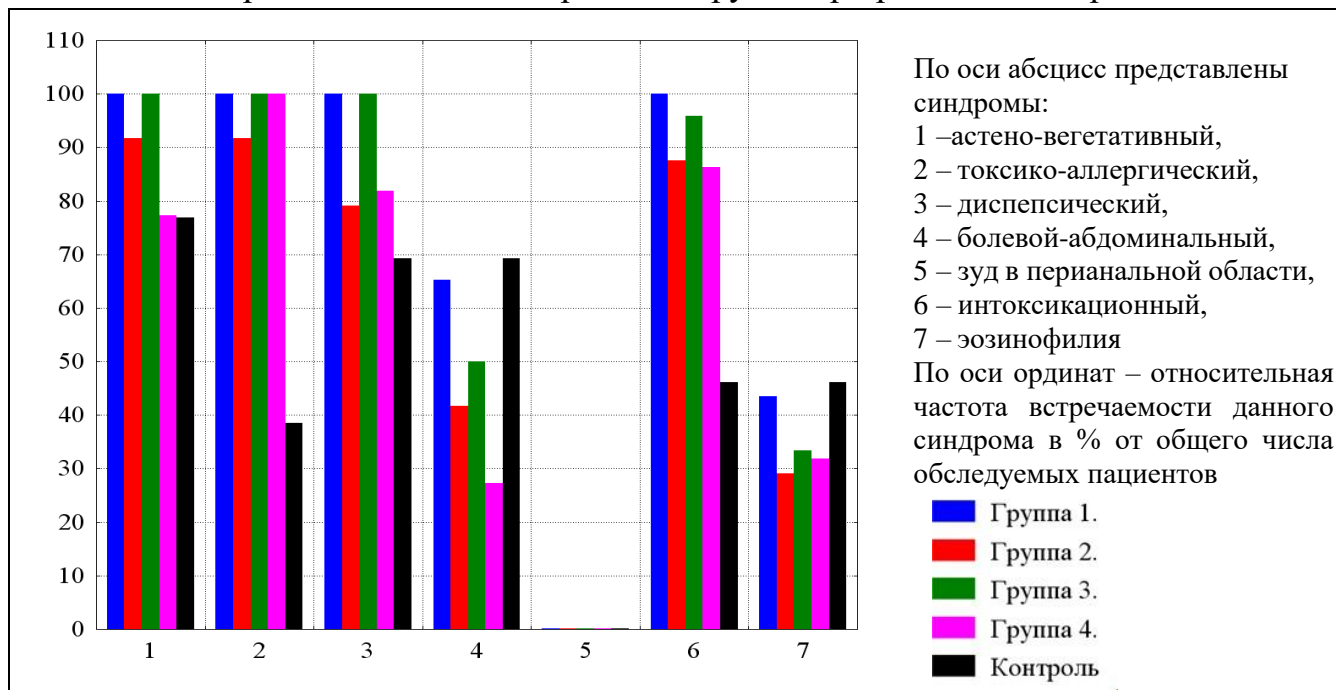


Рисунок 4 – Относительная частота встречаемости различных вариантов синдромов в четырех основных и контрольной группе при развитии аскаридоза

109 ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) имели различные аллергические проявления (Рисунок 5), из них 24,7% были на АРТ.

Возникновение аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) зависело от нозологии, и происходило достоверно чаще при аскаридозе, как в связи с развитием ВИЧ-инфекции, так и с течением гельминтозов, где гельминты выступают как паразитарные аллергены. Данные сравнительного анализа проявлений аллергии при гельминтозах (энтеробиоз, аскаридоз) у ВИЧ-инфицированных показали, что аллергический дерматит наблюдался в 2,4 раза чаще ( $p=0,005$ ) у ВИЧ-инфицированных с наличием гельминтозов, чем у пациентов с ВИЧ без них. (76,2% против 31% соответственно). Кожный зуд встречался чаще в 1,3 раза ( $p=0,001$ ) у ВИЧ-инфицированных с гельминтами, чем у группы только с ВИЧ-инфекцией (22% против 17,2% соответственно) группы. Частота возникновения аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных пациентов при аскаридозе оказалась многократно выше, в отличие от случаев с энтеробиозом. Токсико-аллергический синдром наблюдался у всех пациентов с аскаридозом (92-100%) и в 5 раз реже (18,5%) при энтеробиозе, почти в 3 раза реже (38%,  $p=0,0002$ ) в контрольной группе № 6 при аскаридозе и ни разу не встречался при энтеробиозе.

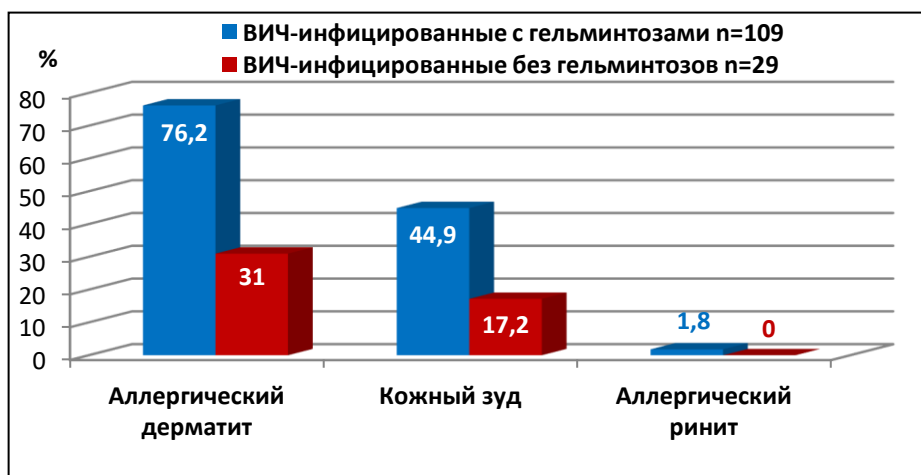


Рисунок 5 – Клинические проявления токсико-аллергического синдрома среди ВИЧ-инфицированных с гельминтозами

В группах у ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом и аскаридозом в кишечной стадии в 88% случаев в анализах крови наблюдалась эозинофилия разной степени, у 82% – гиперэозинофилия, что представляло диагностическую значимость.

При скрининговом анализе численности эозинофилов в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в зависимости от нозологии было показано, что число эозинофилов в данных группах в зависимости от нозологии (энтеробиоз, аскаридоз) имело аналогичный характер в подгруппах и различалось в группах исследования и на этапах наблюдения. Сравнение с контролем было выполнено отдельно для каждой нозологической подгруппы (энтеробиоз, аскаридоз).

На рисунке 6 при сравнении характера последовательных изменений численности эозинофилов во всех четырех основных группах было показано, что при энтеробиозе на этапе первичного обследования уровни численности эозинофилов были достаточно близки, значимо не различаясь в группе № 1 и № 3 ( $p=0,70$ ), и в группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) ( $p=0,60$ ). В последующие этапы наблюдения в группе № 2 и № 4 численность эозинофилов прогрессивно снижается и на 60-й день значимо не различается ( $p=0,27$ ), но становится значительно ниже, чем в группе № 1 и № 3, где никаких радикальных изменений числа эозинофилов не происходит ( $p=0,17 \div >0,85$ ). Лишь на последнем этапе наблюдения численность эозинофилов группы № 3 становится значимо ниже, чем в группе № 1 ( $p=0,0001$ ). Аналогичная картина наблюдалась и в подгруппах с аскаридозом (Рисунок 7), где при первичном обследовании численность

эозинофилов в группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) практически совпала ( $p=0,98$ ), а в последующие сроки последовательно снижалась.

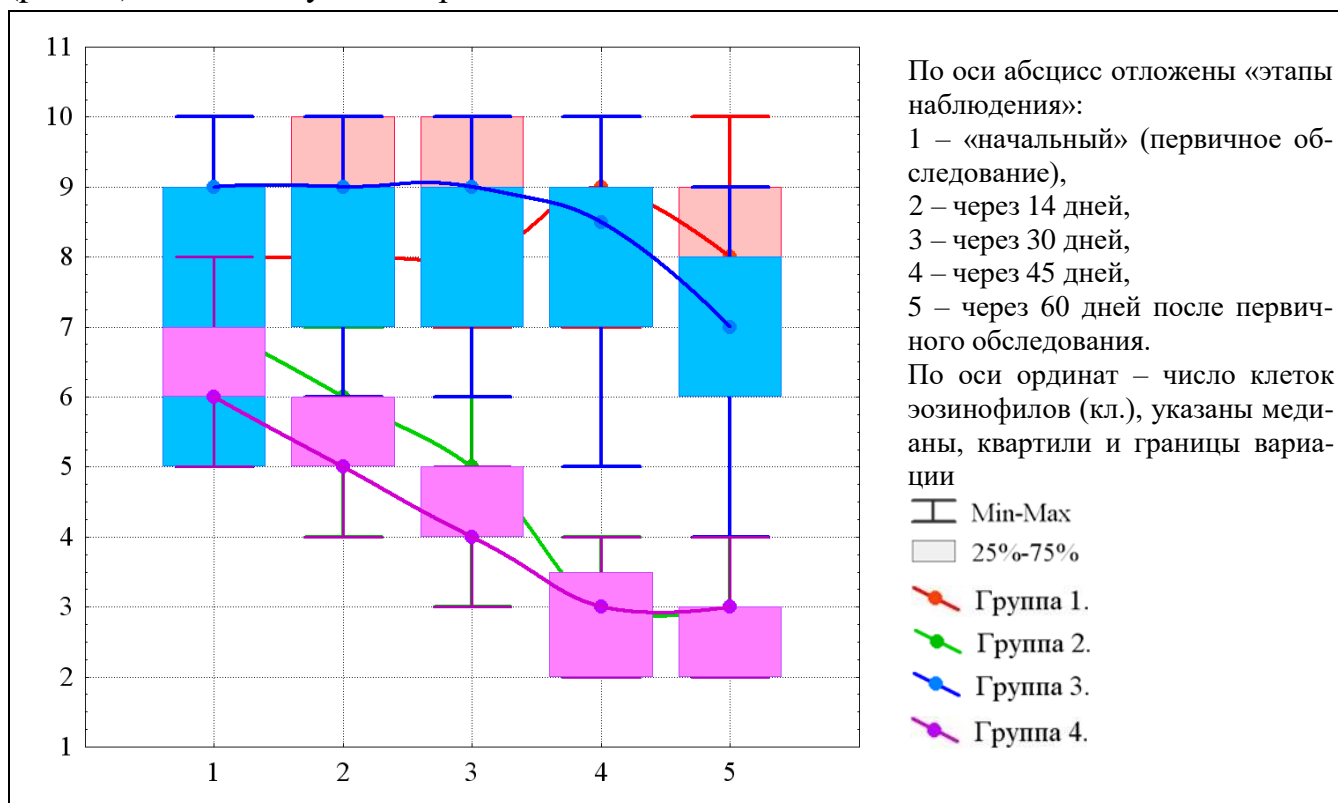


Рисунок 6 – Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов четырех основных групп в подгруппах с энтеробиозом

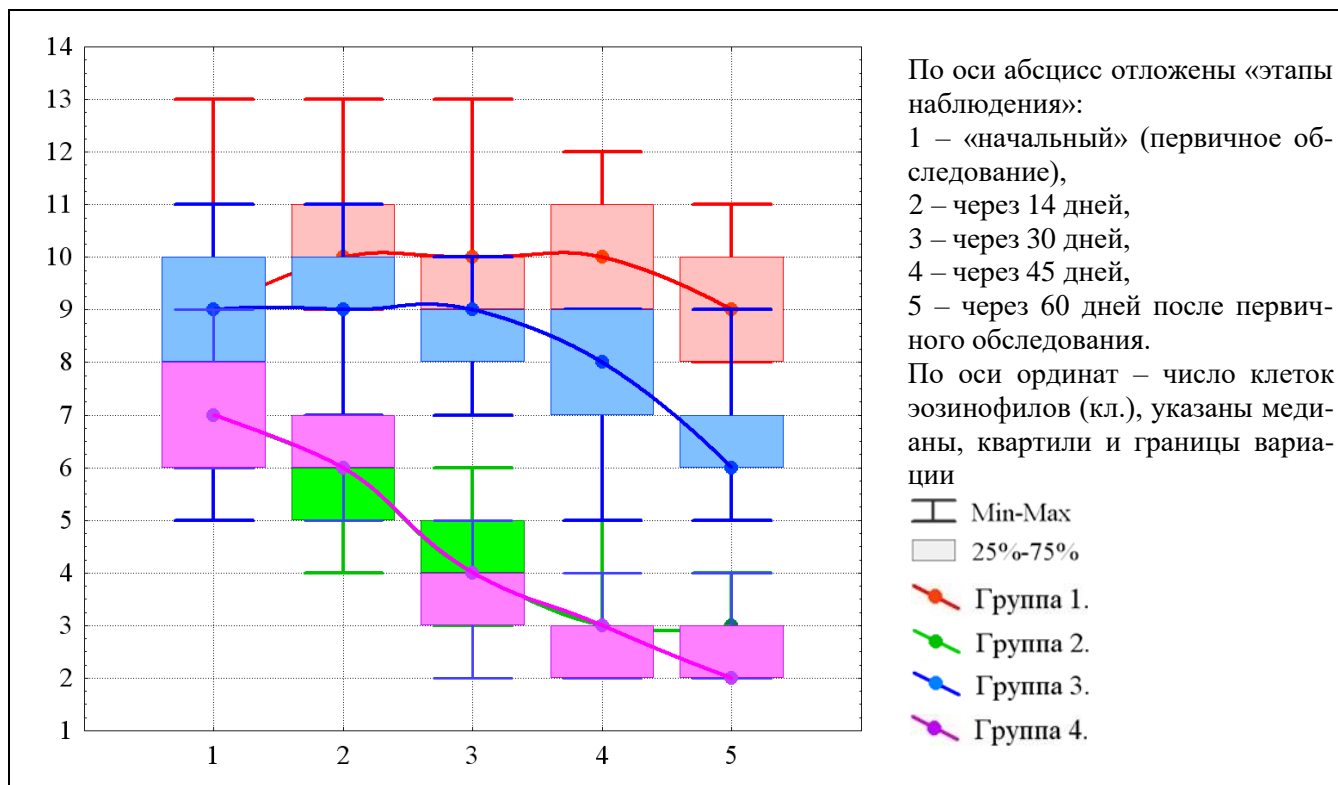


Рисунок 7 – Последовательные изменения численности эозинофилов у ВИЧ-инфицированных пациентов четырех основных групп в подгруппах с аскаридозом

Несмотря на некоторые малосущественные различия на последующих этапах наблюдения уровни численности эозинофилов в группе № 1 и № 3 практически

совпадали и значимо не различались ( $p=0,64$  и  $p=0,56$  соответственно). В группе № 1 и № 3 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом исходная численность эозинофилов также значимо не различалась, но в последующие этапы наблюдения в группе № 3 она всегда значимо была ниже ( $p=0,05 \div <<0,0001$ ), чем группе № 1.

В сравнительном анализе эозинофильных показателей в гемограмме в группах исследования № 1 и № 3 и № 5 с аллергическими проявлениями было показано, что эозинофилия аллергического генеза (№ 5) была менее выражена (31%), чем паразитарного в группах с гельминтами (93 и 55%) ( $p=0,004$ ). Сравнение показателей эозинофилии в контрольной группе № 6 (11%) и в исследуемой группе № 1 (ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами) (93%) наглядно демонстрирует достоверно повышенные показатели эозинофилии при сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами ( $p=0,001$ ).

Количественное содержание иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) является основным показателем гуморального иммунного ответа и необходимо для полноценной оценки функционирования иммунной системы и нарушений ее работы в условиях сочетанной ВИЧ-инфекции и гельминтозов (Блинова Д.Д., 2017; Шкодин И.В. и соавт., 2018). На рисунках 8, 9 при анализе количественного содержания иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA на этапах наблюдения в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом и в контрольной группе № 6 с аналогичными подгруппами было показано, что уровень иммуноглобулинов зависел от этапов наблюдения и был статистически значимым во всех группах с аскаридозом ( $p=0,001$ ) и в группах № 2 и № 4 с энтеробиозом ( $p=0,001$  соответственно), а в группах № 1, № 3, № 6 с энтеробиозом не зависел от этапов наблюдения ( $p=0,35$ ).

В подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом различий в уровне и характере последовательных изменений содержания IgM, IgG, IgA не прослеживалось, влияние фактора нозологии оказалось статистически незначимым ( $F=0,42$ ,  $p=0,58$ ;  $F=0,27$ ,  $p=0,13$ ;  $F=0,32$ ,  $p=0,68$  соответственно). В группе № 2 и № 4 (с дегельминтизацией) в подгруппах с энтеробиозом наблюдалась статистически значимое повышение среднего уровня содержания IgM и IgG через 30 дней этапа наблюдений ( $p=0,005$  и  $p=0,001$  – № 2;  $p=0,001$  и  $p=0,001$  – № 4), во всех четырех группах исследования в подгруппе с аскаридозом по всем этапам наблюдения показатели среднего уровня содержания иммуноглобулина IgG значимо повышались ( $p=0,001$ ), особенно показательно в группах № 1 и № 3 (без дегельминтизации) ( $p=0,001$  – №1 и №3).

Анализ иммунограммы (концентрации IgA, IgM, IgG и IgE) у ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами (№ 1, № 3) и ВИЧ-инфицированных без АРТ с аллергическими проявлениями (№ 5) показал, что концентрация IgA уменьшалась с развитием клиники гельминтозов при сочетанной ВИЧ-инфекции ( $p=0,001$ ). Концентрация IgM, IgG, IgE существенно повышалась при сочетании гельминтоза с ВИЧ-инфекцией, но IgE была выше в группе с аллергиями ( $p=0,001$ ), что в данных условиях является вполне закономерным.

При рассмотрении последовательных изменений числа эозинофилов и уровня содержания IgE в группах исследования с дегельминтизацией следует отметить, что на всех этапах наблюдения в течение года доля случаев гиперэозинофилии составляла 87% в группе № 2 и 93% в группе № 1. В контрольной группе № 6 аналогичная ситуация была только в 11% случаях. Значимые последовательные изменения в группах ВИЧ-инфицированных с гельминтозами и дегельминтизацией на АРТ и без нее (группы № 4



и № 3) прослеживались и в количестве эозинофилов, и в уровне содержания IgE на этапах наблюдения в течение года ( $\chi^2=94,3$ ,  $p < 0,0001$  и  $\chi^2=30,0$ ,  $p < 0,0001$ ).

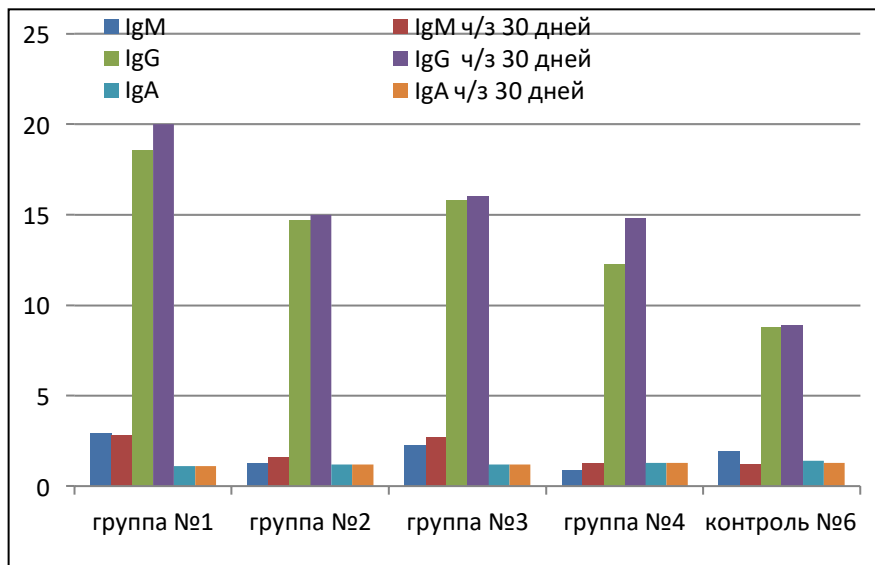


Рисунок 8 – Динамика значений иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с энтеробиозом (начало исследования и через 30 дней)

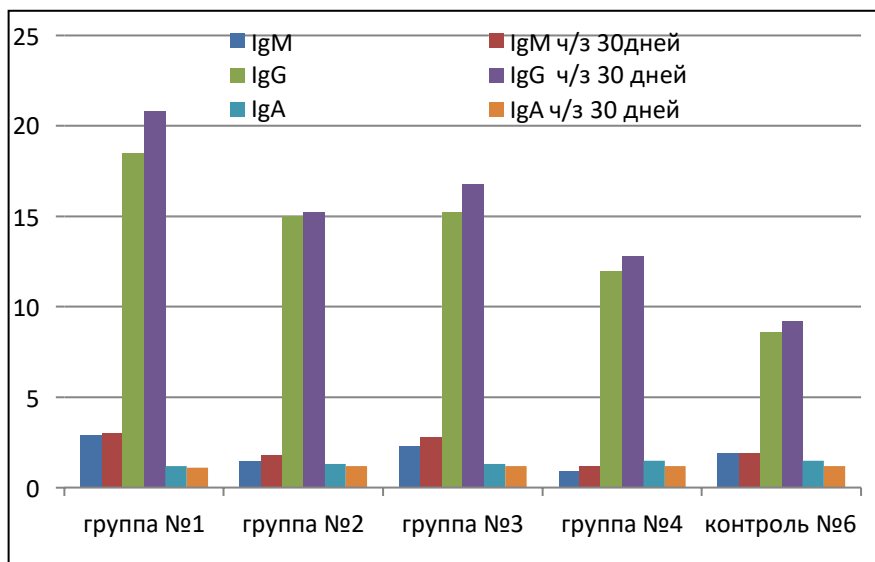


Рисунок 9 – Динамика значений иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA в группах исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с аскаридозом (начало исследования и через 30 дней)

Показатель субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов наиболее важен при определении степени нарушения иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных, поэтому он был рассмотрен в двухфакторном дисперсионном анализе в группах исследования в зависимости от нозологии – энтеробиоз и аскаридоз (Рисунок 10,11). Данные скрининг-анализа показывают, что в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом различия в уровне и характере последовательных изменений численности CD4+ Т-лимфоцитов в группах исследования (№ 1-3) незначительны ( $F=0,4$ ,  $p=0,80$ ), эти группы можно рассматривать как одну совокупность, усреднив данные подгрупп по всем этапам анализа и объединив их как «фактор риска» у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Отличия динамики численности CD4+ клеток наблюдаются в группе № 4 ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и дегельминтизации. Здесь в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом хотя первоначальные средние значения практически одинаковы, к трем месяцам наблюдений численность CD4+ клеток резко возрастает в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом и выше, чем в контрольной группе № 6 ( $p=0,005$  и  $p=0,002$  соответственно). К 6 месяцам наблюдений численность CD4+ клеток в группе № 4 в подгруппах по нозологиям совпадает и значимо не различается, но к году



наблюдений в 3 раза возрастает по сравнению с первоначальной в подгруппе с энтеробиозом и в 2 раза в подгруппе с аскаридозом за счет АРТ и дегельминтизации.

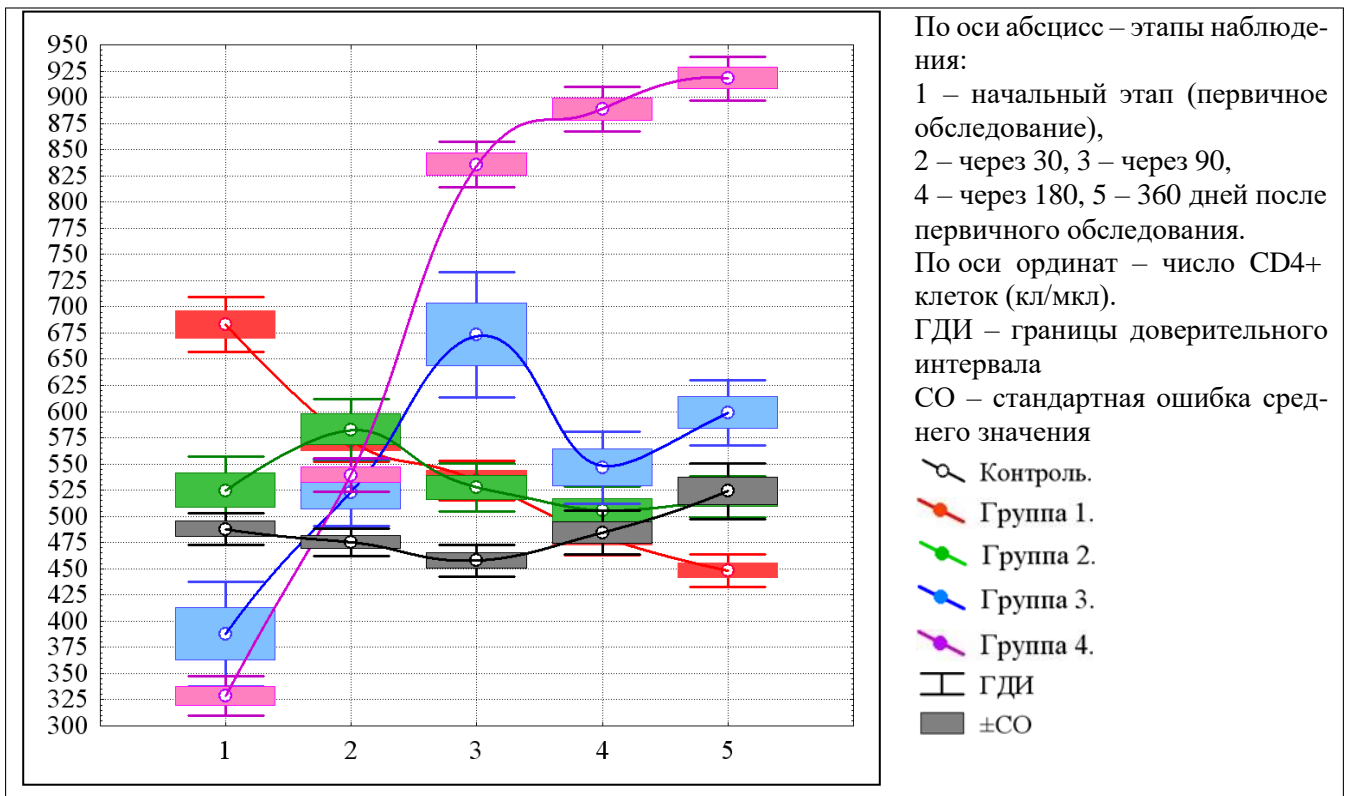


Рисунок 10 – Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в четырех основных (№ 1-4) и контрольной (№ 6) группах у пациентов с энтеробиозом

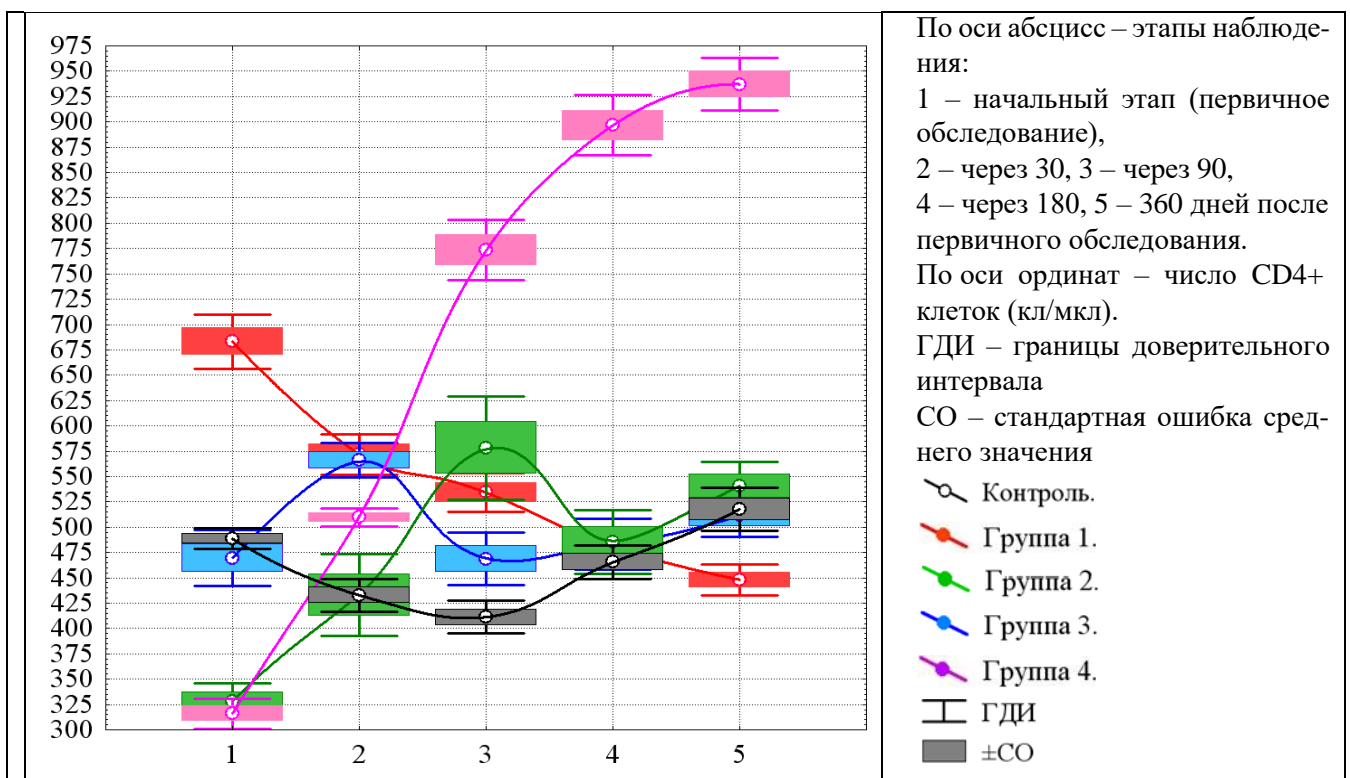


Рисунок 11 – Последовательные изменения среднего уровня численности субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов в четырех основных (№ 1-4) и контрольной (№ 6) группах у пациентов с аскаридозом

Комплексное сравнение численности CD4+ Т-лимфоцитов в группах исследования по нозологиям – энтеробиоз, аскаридоз, показало, что динамика изменений числа CD4+ клеток в группе № 1 и № 4 во всех подгруппах имеет зеркальный характер – последовательное снижение в группе № 1 и последовательный рост в группе № 4. В группах № 2 и № 3 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом наблюдается фазный характер динамики изменения числа CD4+ клеток, где в группе № 3 их значения с трех месяцев наблюдений становятся выше, чем в контрольной группе № 6, а в группе № 2 через год число CD4+ клеток фактически совпадает с таковым в контрольной группе. То есть характер зависимости численности CD4+ клеток по нозологиям в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом был практически идентичен.

Субпопуляции Т-лимфоцитов, их стадии дифференцирования, степень зрелости, функциональность определяют при помощи специальных кластеров дифференцировки, где наиболее значимыми являются клетки CD3+, CD4+, CD8+, являющиеся важным параметром в мониторинге ВИЧ-инфекции и позволяющим оценивать состояние иммунной системы.

В исследовании была дана оценка состояния Т-клеточного звена иммунитета (субпопуляции CD3+; CD4+; CD8+ лимфоцитов) у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз), находящихся на АРТ и без нее в четырех группах. Было измерено абсолютное и относительное содержание субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+ на пяти этапах наблюдения. В те же сроки аналогичные измерения были проведены в контрольных группах (№ 5 и № 6).

На рисунке 12 в группах № 3 и № 4 исходные уровни субпопуляции CD3+ клеток были существенно ниже нормативных, но через месяц в этих группах регистрировалось существенное нарастание числа клеток субпопуляции CD3+, которое через год устойчиво устанавливалось в границах диапазона нормальных значений (946-2079 кл/мкл). Прослеживалась отчетливая тенденция к нормализации уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов в отдаленные сроки наблюдения и у ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами и дегельминтизацией (группа № 2) (729±83 кл/мкл). Тенденция к нормализации наблюдалась и в № 3 группе (729±83 кл/мкл), но реальной нормализации уровня субпопуляции CD3+ лимфоцитов не приводила даже в отдаленные сроки, что говорит о влиянии гельминтозов на иммунный процесс и о наличии иммуносупрессии, несмотря на получаемую АРТ. В группе № 1 (без АРТ и дегельминтизации) и контрольной группе № 5 (ВИЧ-инфицированные) на этапе первичного обследования средняя численность субпопуляции CD3+ лимфоцитов находилась в диапазоне нормальных значений (946 кл/мкл), что характеризует наличие компенсаторных механизмов в пуле Т-клеток при первичной ВИЧ-инфекции с гельминтозами. Причем в течение месяца после начала обследования численность субпопуляции CD3+ клеток в этих группах возрастала, но в последующие сроки снижалась до исходного уровня.

На рисунке 13 в группах № 2 и № 1 уровень соотношения CD3+/CD4+ лимфоцитов существенно снижался с 895±245 и 1254±196 кл/мкл на начальном этапе до 764±231 и 820±187 кл/мкл через год наблюдения и устанавливался в границах нормативных значений. В группах исследования № 3 и № 4 прослеживалась четкая тенденция к нормализации уровня соотношения CD3+/CD4+ лимфоцитов через три месяца – 335±37 и 349±36 кл/мкл до 644±79 и 1003±103 кл/мкл соответственно ( $p < 0,0001$ ). В течение года эти значения неизменно оставались в границах диапазона нормы, что говорит о положительном влиянии АРТ в № 3 и № 4 группах.

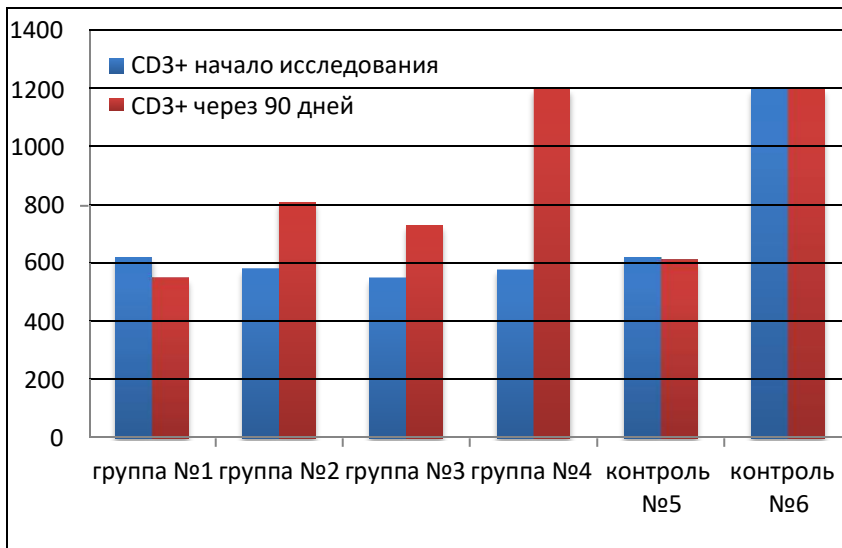


Рисунок 12 – Динамика изменения средних значений числа субпопуляции CD3+ лимфоцитов (кл/мкл) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз)

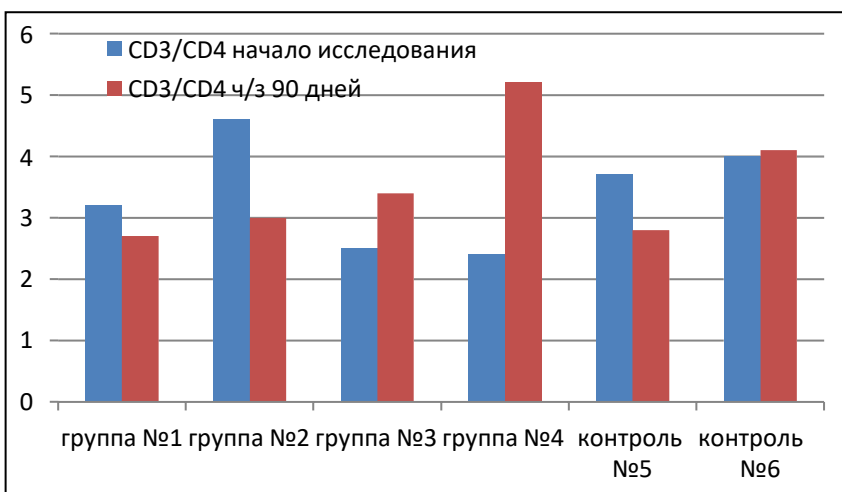


Рисунок 13 – Динамика изменения соотношения CD3+ /CD4+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз)

На рисунке 14 в группе № 2 (ВИЧ-инфицированных без АРТ) и в контрольной группе № 5 уровень субпопуляции CD4+ лимфоцитов имел тенденцию к снижению в течение года (с  $541 \pm 124$  до  $435 \pm 142$  кл/мкл и с  $498 \pm 76$  до  $449 \pm 77$  кл/мкл соответственно), оставаясь в границах диапазона нормальных значений (400-1600 кл/мкл). В контрольной группе № 6 уровень субпопуляции CD4+ лимфоцитов в течение года фактически не менялся ( $785 \pm 114$  кл/мкл). В течение года число лимфоцитов субпопуляции CD4+ выросло с  $305 \pm 34$  до  $542 \pm 64$  кл/мкл в группе № 3 и с  $318 \pm 33$  до  $825 \pm 104$  кл/мкл в группе № 4, то есть наблюдалась отчетливая нормализация показателей субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов. В группе № 1 была хорошо выраженная, но совершенно противоположная тенденция к последовательному резкому падению уровня субпопуляции CD4+ лимфоцитов с  $788 \pm 104$  до  $482 \pm 116$  кл/мкл к нижней границе диапазона нормальных значений, что говорит о четкой иммуносупрессии вследствие взаимного влияния гельминтозов и ВИЧ. В группе исследования № 4 наблюдался гораздо более выраженный и статистически значимый рост числа лимфоцитов субпопуляции CD4+ лимфоцитов (с  $318 \pm 33$  до  $835 \pm 104$  кл/мкл,  $p < 0,001$ ), чем в группе № 3 (с  $305 \pm 34$  до  $542 \pm 64$  кл/мкл,  $p < < 0,0001$ ), за счет совместного проведения АРТ и дегельминтизации, что ведет к нормализации функции иммунной системы у ВИЧ-инфицированных.

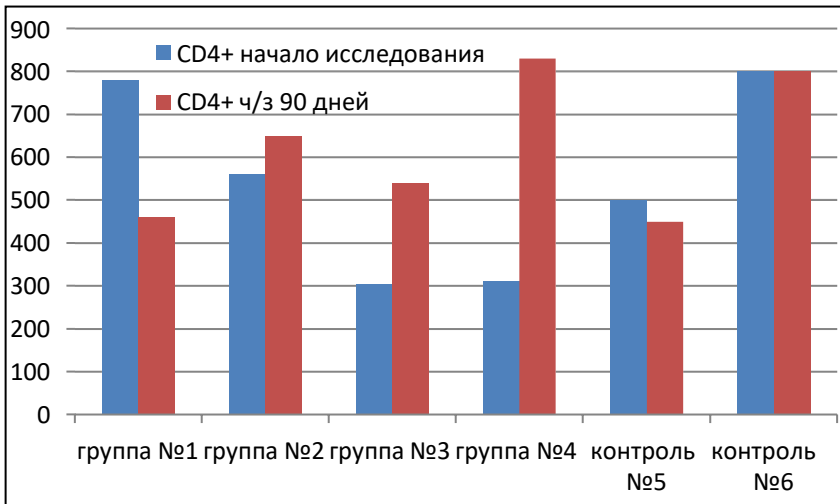


Рисунок 14 – Динамика изменения числа средних значений субпопуляции CD4+ лимфоцитов (к/мкл) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз)

Как показано на рисунке 15, исходные значения уровня субпопуляции CD8+ лимфоцитов в контрольной группе № 5 и группах № 1 и № 2 были высокими (общее среднее значение  $542 \pm 279$  кл/мкл), что говорит об изначально сохраненном иммунитете у ВИЧ-инфицированных. В этих группах в течение года наблюдалась тенденция к снижению средних значений субпопуляции CD8+ лимфоцитов с  $1380 \pm 378$  до  $1277 \pm 303$  кл/мкл в группе № 2 и с  $2221 \pm 304$  до  $1749 \pm 397$  кл/мкл в группе № 1. В контрольной группе № 5 уровень субпопуляции CD8+ лимфоцитов на протяжении года, напротив, резко снижался. В № 3 и № 4 группах (ВИЧ-инфицированные с гельминтозами на АРТ) наблюдалось возрастание уровня субпопуляции CD8+ лимфоцитов с исходного среднего уровня  $708 \pm 236$  до  $1166 \pm 130$  кл/мкл через год в группе № 4 и с  $791 \pm 226$  до  $1073 \pm 119$  кл/мкл в группе № 3. Сдвиг этого параметра к верхней границе нормы характеризует эффективное влияние АРТ у ВИЧ-инфицированных.

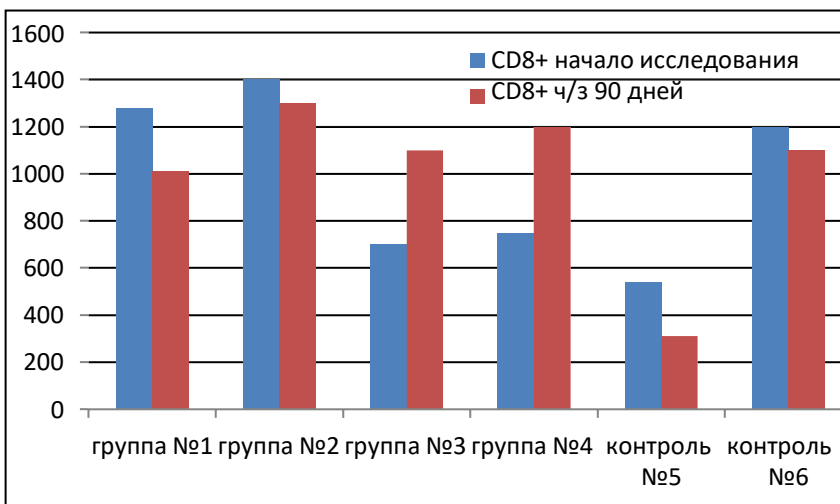


Рисунок 15– Динамика изменения числа средних значений уровня субпопуляции CD8+ лимфоцитов (к/мкл) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз)

В группе № 4 также прослеживалась отчетливая тенденция к существенному нарастанию уровня соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов (с  $41,6 \pm 6,3\%$  до  $66,7 \pm 6,2\%$ ) к диапазону нормальных значений и выше ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 16). В группе № 2 (без АРТ, с дегельминтизацией) уровень данного параметра к трем месяцам существенно возрастал (до  $45,9 \pm 4,4\%$ ), но к году возвращался к исходному уровню ( $35,4 \pm 4,4\%$ ). В № 1 группе (без АРТ и на динамическом наблюдении) при незначительном росте данного параметра (до  $46,7 \pm 6,2\%$ ), на последующих этапах соотношение CD4+/CD8+ в этой группе, как и в контроле № 5, резко снижалось до 48% ( $24,3 \pm 2,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ), что показывает подавление иммунных клеток ВИЧ в сочетании с гельминтозом.

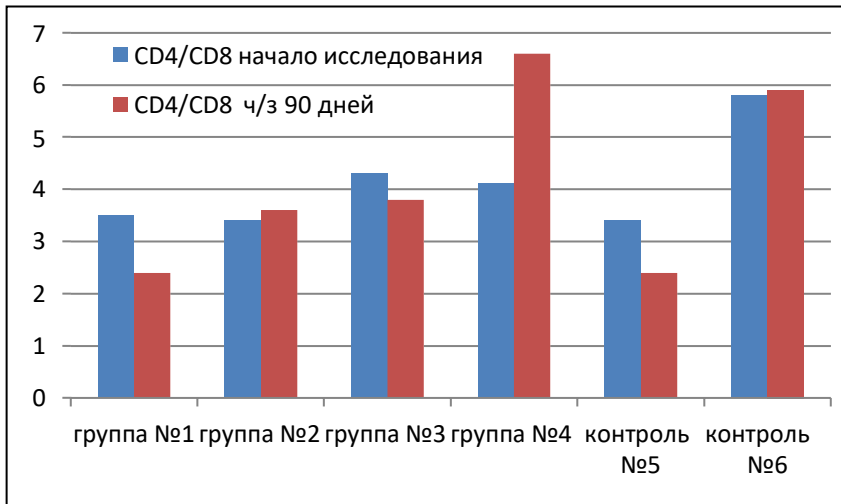


Рисунок 16 – Динамика изменения соотношения CD4+ / CD8+ лимфоцитов (%) в группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз)

В динамике наблюдений за эффективностью АРТ и оценки состояния иммунной системы оценивался прежде всего такой параметр, как улучшение показателей иммунной функции, измеряемый приростом субпопуляции CD4+ лимфоцитов с учетом показателя вирусной нагрузки (РНК ВИЧ). В группах исследования ВИЧ-инфицированных с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) на АРТ проводилась сравнительная оценка эффективности терапии на динамическом наблюдении (группа № 3) и с дегельминтизацией (группа № 4) на этапах наблюдения. Через 3 месяца наблюдений после проведения дегельминтизации средний уровень субпопуляции CD4+лимфоцитов в группе № 4 достигал  $786 \pm 114$  клеток, что сопоставимо с нормативными показателями. Был показан последовательный рост средних значений субпопуляции CD4+ на фоне стабильно низкой вирусной нагрузки (менее 40 копий/л), что говорит о стойкой тенденции к повышению и стабилизации иммунного статуса при АРТ и дегельминтизации у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами.

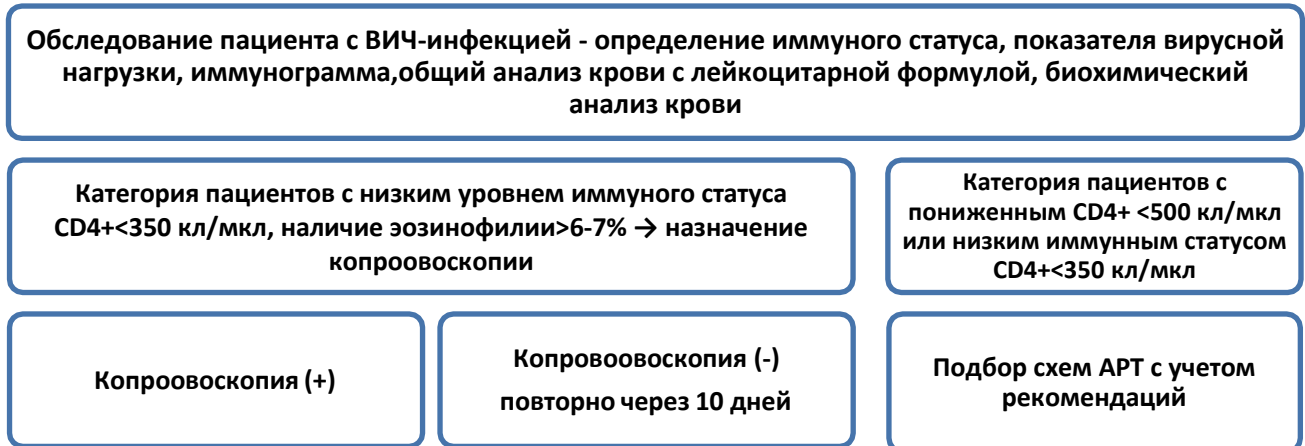


Рисунок 17– Диагностический алгоритм для ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами

Одними из важнейших факторов неэффективности АРТ являются аллергические проявления, вследствие чего приходится прерывать схему лечения и сталкиваться с новыми сложностями, такими как непереносимость АРТ, присоединение инфекционных и паразитарных агентов. В клинической практике редко занимаются анализом аллергических проявлений у ВИЧ-пациентов, а отменяют первоначальную схему АРТ и назначают антигистаминные препараты, что часто ведет к постепенному снижению числа CD4+ Т-лимфоцитов и ухудшению состояния пациента. Поэтому был создан диагностический алгоритм исследования ВИЧ-инфицированных пациентов на гельминтозы

для дифференцирования побочных явлений при АРТ и внедрен в клиническую практику. Этапы алгоритма диагностики гельминтозов у ВИЧ-инфицированных пациентов представлены на рисунке 17.

Наши исследования подтверждают эффективность дегельминтизации в условиях сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозами, особенно при совместном лечении с АРТ. Антигельминтная терапия является простой и экономически выгодной, при этом дает быстрый положительный эффект и минимум побочных действий.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе при изучении влияния аскаридоза и энтеробиоза на развитие сочетанной ВИЧ-инфекции с гельминтозом и их влияния на иммунный статус пациентов, были раскрыты новые аспекты взаимосвязи ВИЧ-инфекции и гельминтозов и показано благоприятное воздействие дегельминтизации при этой сочетанной патологии. В работе получены данные, доказывающие иммуносупрессивное влияние гельминтозов на некоторые показатели иммунитета при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией, что отражалось на клинике ВИЧ-инфекции. Изучение клинических особенностей течения гельминтозов (аскаридоза и энтеробиоза) в кишечной стадии у ВИЧ-инфицированных пациентов показало, что симптоматика была схожа с проявлениями данных гельминтозов, в то же время клиника была более ярко выраженной с различными аллергическими проявлениями. В группах исследуемых ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами в кишечной стадии у 88% в анализах крови наблюдалась эозинофилия, у 82% пациентов была гиперэозинофилия. Уровни числа эозинофилов в группе № 1 и № 3 практически совпадали и значимо не различались. В группе № 1 и № 3 в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом исходная численность эозинофилов также значимо не различалась, но в последующие этапы наблюдения в группе № 3 она всегда значимо была ниже, чем группе № 1. В сравнительном анализе эозинофилии паразитарного и аллергического характера в группах исследования ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами и аллергиями было показано, что эозинофилия аллергического генеза была менее выражена, чем аллергическая эозинофилия паразитарного генеза. В работе показано значение иммуноглобулинемии у ВИЧ-инфицированных с гельминтозами: в подгруппах с энтеробиозом и аскаридозом различий в уровне и характере последовательных изменений содержания IgM, IgG, IgA не прослеживалось, влияние фактора нозологии оказалось статистически незначимым; показатели иммуноглобулинов класса IgA снижались, IgM, IgG, IgE существенно повышались с развитием клиники гельминтозов при сочетанной ВИЧ-инфекции, что позволяет более точно дифференцировать аллергические проявления у ВИЧ-инфицированных и паразитарную патологию.

Скрининг-анализ в группах исследования в зависимости от нозологии – энтеробиоз и аскаридоз – показывает, что в подгруппах с этими нозологиями различия в уровне и характере последовательных изменений численности CD4+ Т-лимфоцитов практически во всех группах однотипны и незначительны, и их можно рассматривать как одну совокупность.

Результаты исследования Т-клеточного звена иммунитета уровня субпопуляции CD3+; CD4+; CD8+ лимфоцитов и их соотношений в мониторинге ВИЧ-инфекции, отягощенной гельминтозами, показали, что в группах ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами на АРТ при определении содержания фенотипов CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов в течение года наблюдений данные параметры последовательно возрастали, и происходила нормализация числа этих клеток, что показательно при АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов. В группах с проводимой дегельминтизацией

уровень субпопуляции CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов и их соотношений в целом в течение периода наблюдений возрастал до верхней границы нормы и особенно в группе ВИЧ-инфицированных с гельминтозами на АРТ и с дегельминтизацией ( $p=0,001$ ), что доказывает эффективность совместно проводимой АРТ и антигельминтной терапии. В группе ВИЧ-инфицированных без АРТ с гельминтозами на динамическом наблюдении прослеживалась тенденция к последовательному неуклонному падению этих параметров в течение года ниже области нормальных значений ( $p=0,0001$ ), что говорит о четкой иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции, отягощенной гельминтозами. В исследовании был показан положительный эффект антигельминтной терапии на показатели "иммунного статуса" и вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз). Полученные результаты позволили разработать диагностический алгоритм для ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией, аллергиями и подозрениями на гельминтозы при определенной назначенной схеме АРТ для повседневной клинической практики, учитывая экономичность и эффективность дегельминтизации.

### **ВЫВОДЫ**

1. Распространение энтеробиоза и аскаридоза среди обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Республики Башкортостан сопоставимо с их распространением среди населения РБ и РФ в структуре гельминтозов (53,5% и 46,5%) и соответствует статистическим данным (за 2017-2019 гг. – энтеробиоз 62-68%, аскаридоз – 28-39% среди обследованных лиц на гельминтозы).
2. Клинические проявления аскаридоза и энтеробиоза у ВИЧ-инфицированных пациентов соответствуют клиническому течению данных гельминтозов с преобладанием астено-вегетативного, интоксикационного, диспепсического синдромов и ярко выраженных аллергических проявлений (аллергический дерматит, кожный зуд).
3. Количественные характеристики эозинофилии у ВИЧ-инфицированных пациентов без АРТ с энтеробиозом и аскаридозом в кишечной стадии были выше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции с этими гельминтозами ( $p = 0,001$ ). При этом имело место снижение значений IgA и повышение концентраций Ig, IgG, IgE с развитием клиники гельминтозов при сочетанной ВИЧ-инфекции, что имеет диагностическое значение.
4. При изучении клеточного иммунитета наблюдалась положительная тенденция к повышению и нормализации уровня абсолютного и относительного числа субпопуляции CD3+; CD4+; CD8+ Т-лимфоцитов и их соотношений у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз) находящихся на АРТ, более достоверный прирост показателей субпопуляции CD3+; CD4+; CD8+ Т - лимфоцитов и их соотношений представлен при проведении антигельминтной терапии ( $p=0,001$ ).
5. При проведении дегельминтизации у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами (энтеробиоз, аскаридоз), отмечено стойкое повышение и стабилизация показателей клеточного иммунитета (CD4+ лимфоцитов), снижение вирусной нагрузки до низких показателей (менее 40 копий/л), что показывает эффективность совместно проводимой АРТ и дегельминтизации.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Материалы, полученные в процессе выполнения данного исследования, позволяют врачам-инфекционистам, занимающихся ведением ВИЧ-инфицированных пациентов:

- рекомендовать обследование каждого ВИЧ-инфицированного пациента с аллергическими проявлениями и клиническими признаками гельминтозов методами



лабораторной диагностики выявления гельминтов (копрограмма, ПЦР, ИФА, для уточнения –УЗИ, рентген, колоноскопия);

– рекомендовать применение в клинической практике разработанный алгоритм диагностики и лечения сочетанных гельминтозов и ВИЧ-инфекции, включающий в перечень необходимых обследований определение показателей эозинофилов и иммуноглобулинов для дифференцирования побочных явлений при АРТ и повышения ее эффективности для достижения наиболее качественной и длительной ремиссии у ВИЧ-инфицированных пациентов;

– рекомендовать антигельминтную терапию на фоне АРТ у ВИЧ-инфицированных для снижения риска инфекционных заболеваний и улучшения прогностических результатов при ВИЧ-инфекции.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования**

Проведение дальнейших исследований по распространенности различных нозологий гельминтозов среди ВИЧ-инфицированных на территории Республики Башкортостан, особенностей их сочетанного течения у ВИЧ-инфицированного контингента. Анализ показателей иммунологического статуса и вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными видами гельминтозов.

### **СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Симонов, Р.О. ВИЧ-патология при различных формах глистных инвазий / Р.О. Симонов, Д.А. Валишин // Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и соматических заболеваний: сборник материалов научно-практической конференции. – Уфа, 2018.– С. 83-89.
2. Симонов, Р.О. Особенности патогенеза и клинического течения гельминтозов у ВИЧ-инфицированных / Р.О. Симонов, Д.А. Валишин, Р.Г. Яппаров // Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и соматических заболеваний: сборник материалов научно-практической конференции. – Уфа, 2018. – С. 89-98.
3. Симонов, Р.О. Острые аллергозы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глистной инвазии / Р.О. Симонов, Д.А. Валишин, Р.Г. Яппаров // Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и соматических заболеваний: сборник материалов научно-практической конференции. – Уфа, 2018. – С. 98-105.
4. Особенности клинического течения аскаридоза у ВИЧ-инфицированных / Р.О. Симонов, Ш.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин [и др.]. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019.–Т.14, № 1 (79). – С. 22-27.
5. Влияние гельминтозов на динамику иммунологического статуса больных с ВИЧ-инфекцией субклинической стадии / Р.О. Симонов, Ш.В. Тимербулатов, Д.А. Валишин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т.14, № 1 (79). – С. 28-32.
6. Распространенность гельминтозов среди ВИЧ-инфицированных по сравнению со здоровым контингентом / Р.О. Симонов, Д.А. Валишин, Р.Г. Яппаров // 30 лет в партнерстве с пациентом: сборник материалов научно-практической конференции VII Байкальского форума противодействия ВИЧ-инфекции. – Иркутск, 2019. – С. 39-40.
7. Клинико-лабораторные особенности гельминтозов у ВИЧ-инфицированных пациентов / Р.О. Симонов, Д.А. Валишин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9, № 2.– С.64-69.
8. Влияние паразитарной инвазии на клинико-лабораторные характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов / Р.О. Симонов, Р.Г. Яппаров, Д.А. Валишин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т.18, № 1. – С. 29-34.
9. Изучение Т-клеточного звена иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов с гельминтозами / Р.О. Симонов, Р.Г. Яппаров, Д.А. Валишин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т.19, №1. – С. 33-38.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АРТ – антиретровирусная терапия  
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
 РНК – рибонуклеиновая кислота